

Samenleven in vóórturende onrust

Rede uitgesproken door

Prof.dr. Jaap T. van Dissel

ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Inwendige Geneeskunde, in het bijzonder Infectieziekten,
aan de Universiteit Leiden op vrijdag 19 mei 2000.

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden heeft mij de leeropdracht gegeven om werkzaam te zijn op het vakgebied van de interne geneeskunde, in het bijzonder de infectieziekten. Het vakgebied van de Infectieziekten omvat de preventie, klinische diagnostiek en behandeling van ziekten veroorzaakt door de aanwezigheid en/of vermenigvuldiging van micro-organismen of hun producten in het lichaam. Micro-organismen kunnen bacteriën, virussen of parasieten zijn.

Nog niet zo lang geleden stelde menigeen zelfvoldaan vast, dat het afgelopen was met de infectieziekten. De wortel van deze zelfvoldaanheid lag in het succes van de bacteriologie om de exogene oorzaken van besmettelijke ziekten als cholera en buiktyfus, te identificeren. Al rond 1890 deed Louis Pasteur de uitspraak dat 'het boek over ziekten kon worden gesloten, nu het in het vermogen van de mens lag [...door desinfectie, vaccinatie en hygiënische maatregelen...], infectieziekten van de aardbol te doen verdwijnen'. Publicaties over de 'ziektekiem' theorie van infectieziekten vielen samen met die van Darwin's evolutie theorie, waarin -niet zonder weerspraak van Darwin zelf- interacties tussen organismen werden geïnterpreteerd in het licht van een strijd tot overleven. Ook de metaforen in de infectieziekten werden ontleend aan oorlogvoering, strijd en uitroeiing. In 1967 refereerde de Surgeon General William Stewart, de hoogste medische ambtenaar in Amerika, aan de beeldspraak van Pasteur, toen hij voorspelde dat de strijd tegen de infectieziekten gewonnen was. Het sein 'brand meester' kon gegeven worden, nu effectieve antibiotica en vaccins waren ontwikkeld en de moleculaire biologie het strijdtoneel betreden had.

De idee dat infectieziekten overwonnen waren blijkt, ruim 30 jaren later, niet in het laatst door het opkomen van de AIDS epidemie met haar miljoenen slachtoffers, volkomen achterhaald. Wereldwijd bestaat er steeds meer belangstelling voor infectieziekten en de zogenaamde opduikende pathogenen, of het nu nieuwe verwekkers en hun ziektebeelden betreft, zoals de *Helicobacter pylori* als oorzaak van maagzweren, of bekende verwekkers die een nieuwe niche innemen, een toegenomen virulentie aan de dag leggen of een zorgwekkende anti-microbiële resistentie vertonen. Deze middag wil ik u iets vertellen over de opvattingen over infectieziekten. Aan de hand van een voorbeeld wil ik de intense verwevenheid van mens en micro-organisme illustreren. Tenslotte wil ik mijn enthousiasme voor infectieziekten overbrengen én de fascinerende vooruitzichten van wetenschappelijk onderzoek op dit terrein.

Door telkens weer opvlammende epidemieën, met name in de handelshavens aan de Middellandse zee, was men al eeuwen vóór de identificatie van ziektekiemen zich terdege bewust van verspreiding van besmettelijke ziekten door handelsverkeer of oorlog. Deze ziekten werden toegeschreven aan een diffuse factor in de atmosfeer, het miasma, een ongrijpbare 'kwade damp', die door ontbinding, vuil en rotting gegene-

reerd werd. In 1346 brak tijdens de belegering van Kaffa, een Genuese handelsfactorij aan de Krim, in het kamp van de Tartaren de builenpest uit. Pest is een infectieziekte van huisratten, veroorzaakt door *Yersinia pestis*. Daar waar de mens met de rat in nauw contact leeft, kan hij door besmette rattenvlooiën geïnfecteerd worden. In korte tijd werd het aantal manschappen in het Tartaren kamp gedecimeerd. Volgens Italiaanse kroniekschrijvers wierpen de Tartaren, vóór hun jammerlijke aftocht, met een katapult enkele kwalijk-stinkende pestlijken in de belegerde stad. Een ‘pesterij’ met verstreckende gevolgen. De vlooiën op de pestlijken besprongen met graagte hun nieuwe, warmere gastheren, en de pest greep om zich heen. Nadat vanuit builenpest longpest ontstond, kon de besmetting door aanhoesten direct van mens-op-mens overgaan, onafhankelijk van vlooi en dierenreservoir. In de paniek die volgde, lichtten de Genuezen het anker, en brachten de pest over naar Sicilië. De daarop volgende 3 jaren verspreide de Zwarte Dood zich in een golf over West-Europa. Paus Clemens de 6^e ontliep de pest door zich in zijn paleis in Avignon te barricaderen. Wekenlang liet hij rond de stad een vuurwal stoken om de kwade pestdampen te weren. Jaren later berekende zijn staf het aantal verloren zielen op 25 miljoen, één derde van de bevolking van West Europa.

Op grond van waarnemingen aan dergelijke epidemieën gingen Noord-Italiaanse stadstaatjes zoals Venetië al voor het begin van de 15^e eeuw, er toe over op binnenkomende schepen een vorm van afzondering toe te passen, van 40 dagen, de quarantaina. Drie nobelen zagen toe op de verwijdering van alles wat stonk, vuil of vies was, of in staat van ontbinding verkeerde. Ook golden er nauwkeurige instructies ter bestrijding van een epidemie, met een belangrijke rol voor de doodgravers in hun zwarte pestpak met snavel, waarin onsmettende proppen met azijn en kruiden de kwade pestdamp moesten weren.

Na de pestuitbraken, met pokken epidemieën tussendoor, kwam Europa vanaf 1817 in de ban van 6 opeenvolgende Cholera epidemieën, afkomstig uit India. Deze uitbraken wakkerden het sluimerende conflict tussen geneeskundigen over miasmatische en contagieuze oorzaken van besmettelijke ziekten aan, niet in het minst vanwege heftig verzet van kooplieden tegen de *cordons sanitaires* en quarantaine maatregelen, die hun handel ernstig verstoorden. Toch waren de autoriteiten op grond van waarnemingen én instinct zo overtuigd dat Cholera contagieus, direct besmettelijk was, dat de maatregelen met martelingen en gevangenstelling werden afgedwongen.

Zo kwamen praktische oplossingen tot stand door goed te observeren, nog zonder het inzicht van een consistente, alomvattende theorie van ziektekiemen. Observaties van slachtoffers en hun familie, overtuigde John Snow ervan dat Cholera door besmet put drinkwater en niet door dampen, werd overgebracht. Met de verwijdering van de hendel van de waterpomp op het kruispunt van Broad Str en Cambridge Str in Londen verrichtte hij in 1849 de eerste -op empirisch onderzoek gestoelde-

public health interventie. De sanitaire beweging in Frankrijk en Engeland onderzocht met statistieken de relatie tussen ziekte, levensstandaard, armoede en sterfte en zocht de oplossing voor Cholera niet bij geneesheren maar ingenieurs, die drinkwatervoorzieningen en rioleringen moesten aanleggen, én bij sociaal-economische hervormingen. Aanvankelijk deden zich opnieuw epidemische explosies voor waar de vaak nog primitieve waterleidingen met excreta van Cholera of buiktyfuslijders waren verontreinigd, maar uiteindelijk waren het de hygiënische maatregelen en verbetering van de algemene levensstandaard, het terugdringen van de armoede, welke de prevalentie van veel besmettelijke ziekten drastisch terugbrachten. Ver vóórdat inzicht in ziektekiemen, of vaccinaties en antibiotica een rol van betekenis gingen spelen.

Speculaties en hypothesen betreffende de aard van de kwade dampen maakten opgang en gingen ten onder, zoals de 'seminaria contagiosa' van de Noord-Italiaanse arts Fracastoro in de 15^e eeuw, en de 'animalculae' die de Delftse lakenkeurder Antonie van Leeuwenhoek met zijn microscoop opmerkte in tandplak en rottende vloeistoffen. Eind 19^e eeuw voorzag de chemicus Pasteur uiteindelijk in een nieuw, solide raamwerk. Zijn kolf met open zwanenhals liet lucht en daarmee eventuele kwalijke dampen, maar geen partikeltjes (bacteriën) toe aan een gekookte bouillon en de kweekvloeistof bleef zonder groei. Zonder de zwanenhals vielen bacteriën uit de lucht in de bouillon en werden wel micro-organismen gekweekt. De beestjes van weleer werden oorzaak en niet langer gevolg, van rotting en ontbinding. Hierop volgde een ware revolutie van opeenvolgende bacteriologische ontdekkingen. Door Pasteur, Koch en Erlich werd de ene na de andere verwekker van besmettelijke ziekten als antrax, cholera en tuberculose, geïdentificeerd. Henle en Koch postuleerden de centrale axioma's van de bacteriologie, die de directe relatie tussen de exogene verwekker en infectieziekten met ongekende scherpste vaststelden en de weg baanden voor systematisch analytisch onderzoek. Inmiddels weten wij ons ingesloten door pathogene, indifferente en vaak nuttige micro-organismen, met bij een volwassene circa 10^8 bacteriën op het huidoppervlak, evenzoveel in elke milliliter speeksel, en in de darmen, met name de dikke darm, die in totaal circa 10^{14} bacteriën bevat. Er zijn tien keer meer bacteriën op en in uw lichaam, dan u eigen lichaamscellen telt. En dan nog de virussen! Micro-organismen maken soms wel 1/40 van uw lichaamsgewicht uit en representeren meer dan de helft van de biomassa op aarde!

Als het sein 'brand meester' onjuist is, terwijl we toch van de schrikbeelden van de pest-, cholera- en pokkenuitbraken verlost zijn, wat is dan het essentiële van de verandering van opvatting over infectieziekten? Niet genoeg kan worden benadrukt, in welke mate de mens, zijn leefstijl, geschiedenis en omgeving met micro-organismen verweven zijn. Het gaat hierbij niet om een evenwichtstoestand, moeizaam bevochten in een langdurige co-evolutie, of om zelfs maar een omgrensd probleem. Nee, het draait om verandering, ommekeer, en blijvende, vóórturende onrust door de ontelbare mogelijkheden die de mens én de micro-organismen geboden worden. Vergist u

daarbij niet in het adaptatie- en evolutievermogen van micro-organismen, die erfelijk materiaal uitwisselen al naar het ze uitkomt, al ware ze onderling verbonden in een World Wide Web van genetische informatie. Door hun korte generatietijd profiteren micro-organismen optimaal van mutaties, foutjes die spontaan optreden in het erfelijk materiaal, de genen, en die soms een overlevingsvoordeel geven, bijvoorbeeld resistentie tegen antibiotica. Naar schatting is de mens maximaal vijf miljoen jaar op aarde, dat zijn zo'n 250.000 generaties en evenzoveel mogelijkheden om nieuwe, gunstige variaties in genen door te geven. Een bacterie deelt binnen het half uur, en kan deze 250.000 generaties creëren binnen 10 tot 20 jaren.

Weinigen begrepen deze logica beter dan de wezentjes die Alice in 'Wonderland' en 'Through the Looking Glass' ontmoet. In deze laatste jeugdvertelling van Lewis Carroll constateert de Rode Koningin, na een uiterst vermoeiende renpartij: 'Now, here you see [..Alice..], it takes all the running you can do, to keep in the same place'. Om vat op infectieziekten te krijgen moeten we ons verdiepen in de ecologie van de interacties van micro-organismen, diens reservoir en eventuele vector, en de mens, zijn leefstijl en omgevingsfactoren. Ik wil u graag doordringen van dit fragiele, ecologische evenwicht, dat bestaat bij gratie van een samenloop van omstandigheden: een analyse van een recente, dodelijke epidemie.

Medio mei 1993, brak in een Navajo reservaat in het dorre gebied tussen New Mexico, Arizona, Utah en Colorado, een mysterieuze, dodelijke ziekte uit. Eind april kreeg een 21-jarige Navajo vrouw spierpijn, koorts en een droge hoest. Zij werd toenemend kortademig. In het plaatselijke ziekenhuis toonde een röntgenopname van de borst een shocklong. Eén dag na opname overleed zij. Kort daarop voelde haar partner, een getrainde marathon loper, een griep opkomen. Toen hij koorts kreeg gaven de artsen hem, gealarmeerd door de overeenkomst in de klachten, antibiotica en een antiviraal middel tegen influenza. Des al niettemin kreeg hij koorts en een prikkelhoest. Op de dag dat zijn echtgenote begraven zou worden in Gallup, een klein uur rijden vanaf hun trailer, werd hij kortademig. Tijdens de autorit verslechterde zijn situatie zo snel, dat hij overleed vóór Gallup werd bereikt. De broer van de overleden vrouw was met echtgenoot uit Seattle overgekomen. Om hun zwager bij te staan, logeerden zij in zijn trailer. Ook hij voelde nu een griep opkomen. Ijlings werd de man overgebracht naar Albuquerque, waar een intensive care faciliteit voorhanden was. Voor hem zelf bleek deze faciliteit niet nodig, hij herstelde. Voor zijn echtgenote wel. Zij voelde, wakende aan zijn ziekbed, eveneens een griep opkomen en werd binnen uren ernstig kortademig. Vier voorheen volkomen gezonde individuen, hadden een nieuwe ziekte opgelopen, die bij de helft van hen fataal was gebleken.

Een leger medische detectives, afkomstig van het Center of Disease Control in Atlanta, streek neer in deze uithoek van de VS. Er werd een case definition opgesteld, zodat onderzoek naar het vóórkomen en de verspreiding van dit ziektesyndroom kon geschieden. Binnen enkele dagen werden meer patiënten opgespoord die recent na

een griep gestorven waren aan een onverklearde shocklong. En er zouden nog vele volgen. Hypothesen omtrent regiogebonden verwekkers zoals longpest, werden opgesteld, getoetst en verworpen. Bloed en weefselbiopten werden ingestuurd naar het CDC in Atlanta, waar de modernste moleculaire en serologische testen voor de identificatie van pathogenen werden uitgevoerd. Binnen 4 dagen werd de verwekker bekend: een Hantavirus. Zes maanden later was het virus geïsoleerd, het betrof een onbekend subtype, later aangeduid met de naam Sin Nombre. Snel ging men bij andere onverklearde gevallen van shocklong na, of ze soms door Sin Nombre waren veroorzaakt. Het virus bleek al in 1959 slachtoffers te hebben gemaakt. Het betrof steeds sporadische, individuele gevallen, die aan de aandacht van de autoriteiten en verbeelding van de media waren ontsnapt.

Hantavirussen veroorzaken een zoönose in knaagdieren, een infectieziekte van het dier die soms op de mens kan overgaan, maar (nog) niet van mens-op-mens. In het gebied werden ruim 1.500 knaagdieren gevangen. Dertig procent van de muizen van één soort, *Peromyscus maniculatus*, droegen het virus, tegen slechts een fractie van andere knaagdieren. Het betrof vooral de mannetjes. Deze bevechten elkaar om voedsel, partners en territorium. Het virus wordt door beten overgedragen. Het geïnfecteerde dier blijft gezond, maar scheidt het virus uit met urine en in keutels. Hoogstwaarschijnlijk hadden de slachtoffers stof met gedroogde keutels en virus ingeademd, bij het schoonvegen van hun huis. Maar waarom was er nu een uitbraak ontstaan?

De belangrijkste factor was het sterk toegenomen contact tussen muizen en mens. 1993 was een uitstekend jaar geweest voor groei van pijnbomen en andere vegetatie. Er was een rijke oogst van piñonnoten. De muizen, omnivoren én gek op de nootjes, namen tot vijf keer hun normale aantal toe. In de voedselschaarste die daar op volgde, gingen de muizen op zoek naar ander eten, en vonden dat in en rond de woningen van de Navajo indianen. Bestudering van satellietbeelden van het gebied bevestigde de associatie tussen zeer lokale variaties in vegetatie, muizendichtheid en ziektegevallen. De vegetatie was opgebloeid nadat na jaren van droogte, een ongewone hoeveelheid neerslag was gevallen, tot vier keer meer dan normaal, en het gevolg van een veel ingrijpender en alomvattend klimaatssysteem, de El Niño. Dit is de periodieke verschuiving van warm oppervlaktewater van Indonesië naar de kust van Peru, met stormen en regen tot gevolg, tot in de VS. En wat precies El Niño veroorzaakt? Dat is onduidelijk, behalve misschien voor de theoretisch fysicus Per Bak die stelt dat een subtiliteit als een vlinderslag [.. de butterfly van Lorentz..], het complexe, chaotische systeem van het weer tot een razende storm kan aanzetten.

Dus: een 'vlinder', El Niño, neerslag in de dorre woestijn, opbloeierende pijnbomen, een rijke oogst piñonnoten, een toename van muizen, gevechten en besmetting met Hantavirus, voedseltekort, intensieve contacten met de mens, opdwarelende keutels, en een opduikende infectie met Hantavirus. Een eenvoudige opeenvolging van

gebeurtenissen? Er is meer. Al snel bleek dat een aantal gezonde personen in het bloed antistoffen heeft tegen het Hantavirus. Blijkbaar wordt niet iedereen die met het virus besmet wordt, ziek. Bij de Hopi indianen, die sinds mensenheugenis in hetzelfde gebied wonen als nu de Navajo, kwamen minder ziektegevallen voor. De Navajo indianen verschillen genetisch van de Hopi, zijn waarschijnlijk veel minder divers, en mede daardoor gevoeliger voor de infectie. Vanwaar dit verschil in achtergrond van de indianen?

De Navajo waren in 1864 in Arizona door kolonel 'Kit' Carson verslagen. Er moest een veilige doortocht komen naar Californië, vanwege de Goudkoorts [.. besmettelijk, maar geen infectieziekte..] van de blanke man. De Navajo indianen werden verbannen naar New Mexico. Na jaren van gevangenschap werd het de indianen toegestaan terug te keren naar een verlaten stuk woestijn. Tegen verwachting in adapterden de Navajo indianen snel aan de barre leefomstandigheden. Slechts enkele duizenden hadden de migratie en gevangenschap overleefd, en vanuit deze smalle basis nam hun aantal snel toe, tot ruim 200.000 nu. Ook hun schapen en geiten namen geweldig in aantal toe. De federale overheid raakte bezorgd en greep in. In 1934 werd het aantal dieren drastisch aan banden gelegd. Het leven van de Navajo veranderde opnieuw ingrijpend, en niet in het laatst verdween met de federale maatregel de [..alles etende..] geit, hetgeen de virusdragende muizen de ruimte gaf.

Een uitbraak door Hantavirus als gevolg van een 'samenloop van omstandigheden'. Voor micro-organismen is elk moment zo'n samenloop, en het verhaal is een illustratie hoe pathogenen gebruik maken van de ontelbare mogelijkheden die geboden worden in de dynamische, complexe ecologie met de mens, de omgeving en het klimaat. De Hantavirus uitbraak is ook een voorbeeld, zoals er nog vele zullen volgen. Opduikende pathogenen, vaak virussen, die vanuit hun zoönotische reservoir de mens infecteren. Omdat de mens zich opdringt aan de voorheen afgeschermd habitat van de pathogeen en zijn natuurlijke gastheer of onbedoeld een nieuwe habitat voor hen creëert. Geïntroduceerd in de mens, bepaalt het adaptatievermogen van de pathogeen of overdracht van mens-op-mens mogelijk is. Soms is dat adaptatievermogen hoog. Dit is waarschijnlijk de wordingsgeschiedenis van het HIV-virus, waarvan men nu aanneemt dat het rond 1930 vanuit chimpansees de op hen jagende mensen besmette, toen ten tijde van het Franse koloniaal gezag, de Congo-spoorweg dwars door de jungle werd aangelegd.

Vaak is het adaptatievermogen gering en is mens-op-mens overdracht niet mogelijk. De mens is dan eindgastheer, waarin de pathogeen letterlijk doodloopt na een heftig, vaak fataal ziektebeeld. Voorbeelden zijn het Hanta- en Ebolavirus. Doodloopt, tenzij de pathogeen zich verzekerd weet van een door een argeloze arts geboden methode van overdracht. Yambuku, Zaïre, haalde de wereldpers met de eerste uitbraak van Ebola. Er waren ruim 300 personen aangedaan, van wie 80 procent kwam te overlijden. Bij meer dan de helft van de ziektegevallen [maar waarschijnlijk veel meer] was

de besmetting met zekerheid terug te voeren op het gemeenschappelijk gebruik van niet-gesteriliseerde injectienaalden. Maar niet alleen een falende infrastructuur van volksgezondheid helpt pathogenen op weg. Cholera dook op in Zuid-Amerika, vanuit Azië overgebracht door besmet ballastwater van een vrachtschip. Ook vectoren maken de oversteek. De muskiet *Aedes albopictus*, een beruchte vector voor overdracht van virussen, reisde uit Azië mee met een scheepslading autobanden, en handhaaft zich nu in Brazilië en 18 staten van de VS. Een eskader rondvliegende injectiespuitjes, die op hun beurt weer wachten op een lading!

Besmettelijke ziekten treffen niet alleen het individu, maar ook de populatie, omdat ze een selectiedruk uitoefenen. Hebben dan grote dodelijke epidemieën uit het verleden, zoals de pest, cholera en buiktyfus, zo'n selectiedruk uitgeoefend? Ja zeker. In sommige gevallen wordt daarvoor nog steeds een prijs betaald, en wel in de vorm van een andere ziekte. Zo blijkt het foutje in de genen dat aan cystic fibrosis, de taaislijmziekte, ten grondslag ligt, bescherming te bieden tegen buiktyfus. De genetische afwijking betreft een transporteiwit, dat geladen deeltjes de cel in- en uit pompt, en zo de hoeveelheid water in slijm bepaalt. De buiktyfusbacterie gebruikt hetzelfde transporteiwit om te hechten aan de darmcellen, als een soort aanlegsteiger en toegangsdeur tot de cel en het lichaam. *Salmonella typhi* hecht veel minder goed aan darmcellen van personen met één afwijkend en één normaal cystic fibrosis gen, dan aan darmcellen van personen met twee normale kopieën van het gen. Familieleden met één exemplaar van het afwijkende gen zijn beschermd tegen buiktyfus, en hebben tijdens een buiktyfusepidemie een overlevingsvoordeel. Een zelfde soort verband is gelegd tussen resistentie tegen malaria en sikkelcelziekte, een aandoening die berust op een afwijking in het rode bloedpigment hemoglobine. Personen met bloedgroep O zijn zeer bevattelijk voor Cholera, in tegenstelling tot personen met bloedgroep AB. En zo zijn er veel meer voorbeelden. De moderne bio-informaticus zal de fossielen van de ontberingen van onze voorouders in het menselijk DNA gaan blootleggen!

In Leiden zijn wij geïnteresseerd in de genetische determinanten van infectiegevoeligheid. Waarom wordt de ene persoon wél en de ander niet ziek na blootstelling aan een ziektekiem? Wat bepaalt bijvoorbeeld het al dan niet krijgen van manifeste tuberculose, in maar 1 van elke 10 besmette personen? Het is de individuele dispositie, de infectiegevoeligheid, die bepaalt of iemand daadwerkelijk ziek wordt.

Genetische determinanten van ziekten kunnen opgespoord worden door koppelingenonderzoek, in families waarvan sommige leden wel en andere niet zijn aangedaan, of tussen bevolkingsgroepen of rassen met een verschillende prevalentie van de ziekte. Je kan ook de kennis van afweermechanismen als uitgangspunt nemen. Dan beoog je de genetische variatie in kritisch geachte afweermechanismen, zoals bepaalde signaal-eiwitten of hun receptoren op de afweercel, te koppelen aan gevoeligheid voor infectie. Zo ontstaat inzicht in de zogenaamde genotype-fenotype relatie: het verband tussen de moleculaire stoornis in het gen tot aan de functionele stoornis in de cel, het

orgaan, of het organisme. Ik wil met u drie lijnen van ons onderzoek op dit terrein bespreken, dat op met de postdocs Rini Janssen, Elgin Lichtenauer, Peter Nibbering en Henry Beekhuizen wordt uitgevoerd.

Een deel richt zich op de identificatie van kritische afweermechanismen bij infectie door *Salmonella*. De bacterie *Salmonella* is in staat te overleven en zelfs uit te groeien in cellen van het afweersysteem, een eigenschap die zij deelt met andere intracellulair pathogenen, waaronder de mycobacteriën die tuberculose veroorzaken. U bent allemaal bekend met de Stealth bommenwerper, een vliegtuig dat door allerlei technische trucjes niet verschijnt op het radarscherm van de argeloze tegenstander, en plots hard kan toeslaan. Bacteriën zoals *Salmonella*, maken van soortgelijke 'Stealth' technieken gebruik om de afweercel waarin ze resideren, de macrofaag, letterlijk 'grote eter', te poppen of te verlammen, voordat de cel daar erg in heeft. *Salmonella* wordt opgenomen in de darm, na hechting aan het eiwit dat bij cystic fibrosis een rol speelt. Hierna bewerkt de bacterie de macrofagen in het weefsel zodanig, dat ze terecht komt in een vacuole binnen de cel. Afgeschermd van kwalijke invloeden van buiten, zoals bijvoorbeeld antilichamen of complement in het bloed. Op ons laboratorium onderzoeken we hoe *Salmonella* ontsnapt aan de normaliter zo effectieve, bacteriedodende mechanismen van de macrofaag. Het blijkt dat *Salmonella* kleine openingen maakt in de membraan van de vacuole, haar jasje binnen de cel. Door deze poriën spuit ze bacteriële eiwitten de gastheercel in. Aan zo'n eiwit en het coderend gen doen wij in Leiden onderzoek. Het eiwit lijkt de functie te verlammen van het belangrijkste bacteriedodende mechanisme van de macrofaag, het NADPH-oxidase, dat het zeer toxisch superoxide vormt. Schakel je het bacteriële gen selectief uit, dan is de bacterie veel minder virulent, en kan niet meer uitgroeien in de macrofaag. Blijkbaar kan *Salmonella* een genetische trukendoos opentrekken om, al is het tijdelijk, aan afweermechanismen van de gastheer te ontkomen. Kennis van deze trukendoos is om meer dan een reden belangrijk. De uitgescheiden bacteriële eiwitten zijn een mogelijke kandidaat voor toepassing in vaccins, en tonen ons de achilleshiel van de bacterie. Daarnaast komen we -indirect- kritische afweermechanismen van de gastheer op het spoor. En van deze mechanismen willen we nagaan of genetisch bepaalde variatie in hun functie geassocieerd is met een veranderde gevoeligheid voor *Salmonella* infectie.

Kritische gastheer mechanismen kunnen gelegen zijn in de cel, zoals de macrofaag of endotheelcel waarin de intracellulair pathogeen verblijft, maar ook in de communicatie tussen cellen. Enkele jaren terug meldden zich twee patiënten op onze polikliniek, die allebei een uitzonderlijke ziektegeschiedenis hadden. De patiënten hadden ernstige, gegeneraliseerde infecties gekregen door onschuldige, d.i. weinig pathogene, mycobacteriën die verwant zijn aan de tuberculose-bacil maar die bij gezonde mensen alleen bij hoge uitzondering ziekte veroorzaken. In een gezin waarvan de vader op kleuterleeftijd een BCG-itis doormaakte in aansluiting op BCG-vaccinatie tegen tuberculose, kreeg het dochtertje een infectie met sterk vergrote lymfklieren in de

buik veroorzaakt door een weinig pathogene mycobacterie, en de zoon een botontsteking veroorzaakt door hetzelfde micro-organisme. Beide patiënten hadden zo naaste verwanten die eveneens een infectie met onschuldige mycobacteriën hadden doorgemaakt. Hun partners waren echter gezond. Ook *Salmonella* infecties bleken ongewoon ernstig te verlopen bij de patiënten en hun verwanten. De afweerreactie tegen mycobacteriën en *Salmonella* was in hoofdlijnen normaal. Maar er was één opvallend detail: op macrofagen was een 5- tot 10-voudige toename van de interferon- γ receptor, het ontvangereiwit voor de immunologische signaalstof interferon. Nadere analyse toonde dat de patiënten één normaal en één afwijkend gen voor deze receptor hebben. In het afwijkende gen zijn enkele basenparen, de letters van de genetische code, weggevallen. Dit gen maakt zo een afwijkend receptoreiwit aan, waarvan het deel dat in de cel steekt, en dat het activatie signaal van buiten naar binnen doorgeeft, ontbreekt. De receptor functioneert daardoor niet goed, en wordt bovendien minder snel van het celmembraan verwijderd. Vandaar de toename van het totaal aantal receptoren.

De interferonreceptoren bevinden zich op de macrofaag, de afweercel waarbinnen de mycobacteriën en *Salmonella* zich bij voorkeur vestigen en tijdelijk overleven dankzij 'Stealth' technieken. Om de bacteriën op te ruimen moet de macrofaag een activatiesignaal krijgen van andere afweercellen, de bloedlymfocyten. Dit signaal is het interferon- γ . Door de overmaat aan afwijkende receptoren op hun celoppervlak zijn de macrofagen echter doof voor het interferon- γ signaal: er wordt aangebeld, maar er komt geen reactie. De cellen slagen er niet in de uitgroei van mycobacteriën en *Salmonella* te beteugelen. Het ontbreken van de mogelijkheid tot macrofaagactivatie speelt een centrale rol bij de verhoogde infectiegevoeligheid van de patiënten.

Bij andere patiënten met recidiverende mycobacteriële en *Salmonella* infecties waren eerder geen afwijkingen aan de macrofaag en zijn functie vastgesteld. Bij deze patiënten concentreerde de afwijking zich in de lymfocyten, de afweercel die de macrofaag met interferon opzweept tot een verhoogde bacteriedodende activiteit. In tegenstelling tot het onderzoek aan macrofagen, waarvoor mijn voorganger Professor Van Furth al de solide grondslagen op het laboratorium gelegd had, bestond er op onze afdeling geen expertise voor onderzoek aan lymfocyten. Gelukkig is een zeer vruchtbare interactie opgebouwd met het op lymfocyten gerichte onderzoek onder leiding van Tom Ottenhoff, van de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie. Bij de patiënten werd gevonden dat op lymfocyten een receptor, de interleukine-12 receptor, ontbrak. Dit interleukine is net als interferon een signaleiwit. Het wordt door de macrofaag afgegeven als een noodsein, wanneer *Salmonella* of mycobacteriën binnen de cel verblijven. Een signaal in de hoop de juiste lymfocyten voor hun benarde positie te interesseren, en interferon terug te ontvangen. Echter, omdat de signaalreceptor afwezig is, zijn de lymfocyten blind voor het interleukine-12 signaal. Opnieuw zal er geen activatie van macrofagen kunnen plaatsvinden, en daarmee is de verhoogde infectiegevoeligheid van de patiënten afdoende verklaard. Inmiddels weten we dat

ook de uitwisseling van nog weer andere signalen tussen de macrofaag en de lymfocyt, signalen van belang bij de activatie van de macrofaag, verstoord kan worden door genetische afwijkingen. Afwijkingen van verschillende genen kunnen afzonderlijk verantwoordelijk zijn voor de verhoogde infectiegevoeligheid. Bovendien kunnen verschillende afwijkingen in één gen, de functie van het gecodeerde eiwit op verschillende wijzen veranderen. Soms leidt de genetische afwijking tot zo'n ernstige afweerstoornis tegen mycobacteriën en *Salmonella*, dat de patiënt jong komt te overlijden aan deze infecties. Meestal betreft het kleinere, subtiele verschillen die tot uiting komen in een gewoon beloop van de infectie.

Natuurlijk wordt het complexe beloop van de meeste infecties niet door de activiteit van één enkel gen bepaald. Het is ook niet te verwachten, dat dezelfde genetische afwijkingen bijvoorbeeld verklaren, waarom na besmetting de ene persoon wel en de andere niet, actieve tuberculose ontwikkelt. Waarschijnlijk leveren diverse genen en varianten in die genen, een verschillende bijdrage. Om in het algemeen de gevoeligheid van patiënten voor infecties te begrijpen, zal het noodzakelijk zijn om de interacties tussen vele, verschillende genen én de modifierende invloeden van verschillende varianten van die genen, te bestuderen. Een start op kleine schaal is gemaakt, maar het onderzoek zal in de nabije toekomst pas echt mogelijk worden door toepassing van nieuwe veelbelovende technieken, zoals de DNA-chip. Een DNA-chip is een glasplaatje waarop de DNA-volgorde van zeer veel genen, of hun varianten, in een rasterpatroon zijn samengebracht. Een parallelle analyse van de genexpressie profielen van afweercellen en weefsels, vóór, tijdens en na interactie met bacteriën, zal in de toekomst radicaal nieuwe mogelijkheden tot analyse, patroonherkenning en diagnostiek opleveren. Indien verder ontwikkeld, kan deze techniek de dynamische interactie tussen bacteriële en humane genen tijdens het verloop van een infectie tot in detail ophelderen. Op dit fascinerende gebied hopen we binnenkort, in een NWO-programma, samen met medewerkers van het Centrum voor Humane en Klinische Genetica van het LUMC, de eerste stappen te zetten.

Voor een clinicus als ik, die geen moleculair bioloog is, noch een geneticus of biochemicus, is het belangrijk de taal van andere wetenschappers zo goed mogelijk te spreken om in samenwerking het wetenschappelijk onderzoek in de infectieziekten uit te bouwen. En omdat deze DNA-technieken ook een rol gaan spelen bij sneldiagnostiek van infecties, niet langer afhankelijk van kweken, en voor de ontwikkeling van radicaal nieuwe anti-microbiële middelen en vaccins gebaseerd op vergelijkende genomics, is zo'n interactie net zo essentieel voor een optimale patiëntenzorg. In dit verband is een eerste belangrijke stap in het LUMC gezet door de op patiëntenzorg, onderzoek en onderwijsgerichte activiteiten binnen de afdelingen Infectieziekten, Medische Microbiologie en Parasitologie functioneel te bundelen, in het Centrum voor Infectieziekten, en zo te komen tot een voor Nederland unieke, intensieve samenwerking op het gebied van alle aspecten van infectieziekteonderzoek.

Het onderzoek naar genetische determinanten van infectiegevoeligheid heeft een nog meer fundamenteel inzicht gebracht. Sommige individuen zijn zeer vatbaar voor bepaalde, specifieke infecties, zoals bovengenoemde patiënten voor *Salmonella* en mycobacteriële infecties. Maar ook meer in het algemeen blijkt niet iedereen gelijk te zijn, als hij of zij met een infectie geconfronteerd wordt. Bij elke infectie komen afbraakproducten van bacteriën vrij. Deze afbraakproducten tonen een grote mate van overeenkomst tussen verschillende bacteriesoorten, en stimuleren de afgifte van signaaleiwitten door gastheercellen. Sommige van deze signaaleiwitten bevorderen de ontstekingsreactie bij infectie, anderen remmen die reactie juist af. Gebleken is dat de balans tussen de verschillende signaaleiwitten die vrijkomen, in belangrijke mate het beloop van een infectie bepaalt, hoe ziek men wordt, en of er complicaties ontstaan. De afgifte van cytokines wordt genetisch gereguleerd. Mede uit ons onderzoek is gebleken dat de prognose van patiënten die bij infectie relatief veel ontstekingsremmende signaaleiwitten produceren, slechter is dan die van personen waarbij de productie meer in balans is.

Niet iedereen is dus gelijk, als hij of zij met een infectie in het algemeen, of sommige infecties in het bijzonder, geconfronteerd wordt. Zo'n inzicht zal zeker praktische consequenties krijgen voor de behandelwijze van de individuele patiënt. Meer in het algemeen, legt het een tekortkoming bloot in de huidige nosologische indeling, waarin ziekten worden onderscheiden op grond van gemeenschappelijke kenmerken.

De cirkel is rond. Tot in de 19^e eeuw zag men de koorts bij besmettelijke ziekten zélf als ziekte-entiteit. Geneeskundigen hadden geen aandacht voor individuele oorzaken van koorts, al werd het karakter van gelijkuitziende stadia van koortsen afhankelijk geacht van dezelfde vage, diffuse invloed van buiten, en de individuele dispositie. Vanuit Frankrijk kwam aandacht voor de specificiteit van anatomische afwijkingen bij de koortsen, en daarmee werd inzicht omtrent het onderscheid tussen bijvoorbeeld buiktyfus met de karakteristieke darmzweren, en vlektyfus met haar huidafwijkingen, mogelijk. Met de 'ziektekiem' theorie van infectieziekten, kwam de grote omdraai. De ziektekiem stond centraal, en de verschijnselen die ze bij de mens teweegbrachten, werden samengesteld uit grote patiëntengroepen. Dit vormde de basis voor de empirische benadering van klinische infectieziekten, die in feite gebaseerd is op 'ziekte als gemiddelde'. De genetische diagnostiek maakt nu duidelijk dat die 'gemiddelde' patiënt niet bestaat, en zal zonder twijfel leiden tot een nieuwe nosologische indeling. Ook geeft het een belangrijke beperking aan van richtlijnen gebaseerd op 'Evidence-based medicine'. Daarin worden immers, door de data en uitkomsten van vele onderzoeken te verzamelen en analyseren, klinische richtsnoeren voor 'de gemiddelde patiënt' opgesteld. Wat zal de nabije toekomst brengen? Het onderzoek zal zich niet alleen richten op de verklarende en diagnostische mogelijkheden bij een selecte patiëntengroep met uitzonderlijke infecties, maar ook, meer in het algemeen, op de vraag hoe genetische profielen ons kunnen helpen bij de voorlich-

ting, preventie en behandeling op maat van de individuele patiënt. Zo zal het inzicht geven in de doelmatigheid of gevaren van vaccinaties. Aan dit onderwerp, vaccinaties bij personen met een deficiënt afweersysteem, heeft Frank Kroon van onze afdeling al veel werk geïnitieerd. Duidelijk zal moeten worden dat het definiëren van risicogroepen op basis van genetische informatie inderdaad leidt tot een effectievere preventie of doelmatige vroegdiagnostiek, en niet slechts tot een toename van preventief bedoelde onderzoeken. Voorkómen van (infectie-)ziekten zal niet altijd goedkoper zijn, of meer gewenst, dan behandelen. Hoe zal de maatschappij reageren, nu de eigen gezondheid zo beïnvloed blijkt door het eigen erfelijk materiaal? Hoe zullen de verzekeraars met deze ontwikkelingen omgaan? Op den duur zal zeker een verschuiving van diagnostiek en medische praktijkvoering volgen: het zal er niet langer om gaan welke infectieziekte iemand hééft, als patiënt, maar welke infectieziekte iemand kán krijgen, als nog gezond individu.

Ik wil nog kort ingaan op een ander zwaartepunt van onze afdeling, de zorg om antibiotische behandeling. De uitspraak van de Rode Koningin geldt niet alleen voor onze interactie met micro-organismen, maar ook voor antibioticagebruik. Antibioticaresistentie is een probleem dat voortdurende alertheid vereist, zowel binnen het ziekenhuis als daarbuiten. Hoe meer antibiotica, met name de breedspec-trum middelen, je gebruikt hoe hoger de resistentieontwikkeling is. Kortom, baat het niet, dan schaadt het wél. Het is in verschillende onderzoeken aangetoond dat zonder een strikt nageleefd antibioticabeleid, artsen terugvallen op een overmatig gebruik, een overconsumptie van anti-microbiële middelen. Antibiotica zijn nog te vaak de 'drugs of fear': niet de patiënt wordt behandeld, maar de dokter! Bij elk beleid is een beheersing van omvang en zorgvuldig gebruik van antibiotica essentieel. Hoe formaliseer en bewaak je dan het antibioticagebruik in een ziekenhuis? Allereerst door het formuleren van rationale keuzes voor de empirische behandeling van klinische syndromen die waarschijnlijk door een infectie veroorzaakt worden, en waarvan de gebruikelijke verwekkers bekend zijn, bijvoorbeeld een urineweginfectie. [In afwachting van moleculaire vroegdiagnostiek vormen ziekte-syndromen toch hét uitgangspunt] De uitgave van richtlijnen voor de anti-microbiële behandeling alleen, is echter onvoldoende om de kwaliteit van het antibioticagebruik te borgen. Op initiatief van de antibioticumcommissie, zal de logistiek rond het voorschrijven van anti-microbiële middelen in het LUMC worden aangepast. De eerdere beperking voor het vrij voorschrijven van sommige antibiotica wordt vervangen door een gestandaardiseerde beoordeling achteraf, van keuze, dosering, toedieningsweg, eventuele alternatieven en kosten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een antibioticumformulier dat onder andere om de specifieke klinische situatie vraagt, en de vermoede verwekker. Naar onze overtuiging zal een periodieke terugrapportage van het individuele gebruik en voorschrijfgedrag, zeker indien afgezet tegen dat van anderen, een gunstige educatieve maatregel blijken. Hoe fraai ook uitgewerkt, elk antibioticabeleid zal falen als het zich niet breed gesteund weet door de medische staven en de ziekenhuisdirectie, een

conditie waaraan in het LUMC overigens ruimschoots voldaan wordt. Ofschoon een weloverwogen standaardtherapie de basis kan vormen voor het ziekenhuisbeleid, blijft maatwerk voor de individuele, soms gecompliceerde patiënt geboden. Onderzoek van beide zijden van de oceaan heeft aangetoond, dat een infectiologisch consult niet alleen de kwaliteit van het voorschrijven van antibiotica in zulke situaties verbetert, maar bovendien kostenbesparend werkt.

Wat betreft resistentieontwikkeling van bacteriën bevinden we ons niet op een geïsoleerd eiland. Door het steeds toenemende personenverkeer over lange afstanden, tussen landen én continenten, ontstaat voor Westerse landen ook de noodzaak om meer globaler, op wereldschaal, de surveillance en bestrijding van infectieziekten en resistentieontwikkeling ter hand te nemen. Meer en meer ziekten zullen importziekten worden, bijvoorbeeld tuberculose. Om problemen hiér te voorkómen, zal het noodzakelijk blijken de infrastructuur van de plaatselijke volksgezondheid in ontwikkelingslanden te versterken. Ook op dit gebied moeten academische centra, als kenniscentra bij uitstek, hun verantwoordelijkheid opnemen. En ofschoon importziekten nu een relatief klein onderdeel uitmaken van de activiteiten van onze afdeling, waarvan de uitvoering ligt bij met name Leo Visser, moet het een belangrijk aandachtsgebied zijn van het Centrum voor Infectieziekten. Tezamen met de afdeling Parasitologie willen we dan ook met het Centrum proberen de participatie en het klinisch veldonderzoek in de tropen structureel vorm te geven!

Kortom, uitdagingen in de infectieziekten zijn hier en elders alom aanwezig en zullen er altijd blijven. Om de Rode Koningin uit 'Through the Looking Glass' nogmaals te citeren: 'Now here you see [..Alice..], it takes all the running you can do, to keep in the same place. If you want to get somewhere else, you must run at least twice as fast as that'. Er is jeugdige enthousiasme genoeg om het zelfs nóg sneller aan te pakken!

Dames en heren, aan het slot van mijn rede gekomen wil ik graag enige woorden van dank spreken.

Mijnheer de Rector magnificus, leden van het College van Bestuur van de Universiteit Leiden. Ik dank u allen voor het in mij gestelde vertrouwen, dat u met deze benoeming toont.

Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Medisch Centrum. Ik ben u erkentelijk voor uw steun bij de totstandkoming van mijn benoeming. Uw bereidheid ons te steunen in de oprichting van het Centrum voor Infectieziekten, toont uw visie in de infectieziekten als vóórtdurend ontwikkelingsgebied, en uw vertrouwen in onze afdeling en die van de andere participanten van het Centrum.

Hooggeleerde Van Furth, beste Ralph.

Jij hebt van alle immuuncellen de macrofaag, de grooteter, in Nederland en ver daarbuiten ook groot gemaakt. Wij hebben vaak gediscussieerd over déze groot-, en ándere eters van het immunologische netwerk. Jouw gedrevenheid in de wetenschap was een stimulans voor mij. Ik dank je daarvoor en voor de mogelijkheden die jij mij hebt gegeven.

Hooggeleerde Van den Broek, beste Peterhans.

Bewust ben ik voorbij gegaan aan een onderdeel van onze afdeling, dat essentieel is voor het goed reilen en zeilen van het LUMC: de activiteiten op het gebied van de hygiënebevordering, preventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties. Deze activiteiten, eerder verspreid over meerdere afdelingen, zijn nu samengebracht onder jouw leiding. Grote waardering voor deze inspanningen heeft tot jouw bijzonder hooglerarschap geleid, en het onderwerp zal aan bod komen in jouw oratie. Ik wil je danken voor je loyale opstelling en goede samenwerking, en hoop dat we deze nog lang kunnen uitbouwen.

Hooggeleerde Spaan, Deelder, Goossens en Wiertz, beste Willy, Andre, Herman en Emmanuel.

Ik zie uit naar de jaren van samenwerking die voor ons liggen, om samen alle kansen te benutten om uit te groeien tot een functioneel geïntegreerd Centrum, waar patiëntenzorg, geavanceerde moleculaire diagnostiek, onderzoek en onderwijs op het hoogste niveau wordt uitgeoefend, en zo mogelijk ook in satellietcentra in de tropen.

Waarde Van Amstel, Boekhout en Rosekrans, beste Wim, Martin en Peter.

Bij jullie leerde ik de geheimen van de Interne Geneeskunde ontrafelen. Met veel genoegen denk ik terug aan deze intensieve periode. Beste Wim, je hameren op het belang van relativerend vermogen en het vermogen je eigen weten en handelen steeds ter discussie te stellen, ook in de opleidingssituatie, zal ik niet snel vergeten.

Waarde Ottenhoff, beste Tom.

De macrofaag stimuleert de lymfocyt, en de lymfocyt activeert de macrofaag. Zoals deze twee cellen intensief en harmonieus samenwerken in de afweer tegen intracellulair pathogenen, zo hoop ik dat ook wij door kunnen werken om de dagelijkse insul-ten van deze micro-organismen te leren pareren.

Hooggeleerde Meinders en Breedveld, beste Edo en Ferry, en in jullie de collegae in de Interne Geneeskunde binnen Divisie II,

De samenwerking, solidariteit en uitwisseling binnen de Interne Geneeskunde zal de komende jaren, naar ik hoop en verwacht, nog verder toenemen dan nu al het geval is. Zo'n geïntegreerde aanpak van de patiëntenzorg staat centraal bij ons niet-orgaan gebonden vakgebied van de infectieziekten, en ik zal me sterk maken voor een verdere integratie van de afdeling en samenwerking binnen de divisie van de Inwendige Geneeskunde.

Dames en Heren medewerkers van de afdeling Infectieziekten, de kliniek en de polikliniek,

Zonder jullie toewijding en inspanning zou de afdeling Infectieziekten niet kunnen bestaan. Ik hoop dat jullie enthousiaste inzet voor de patiënten ook de komende jaren gecontinueerd zal blijven, zodat we de hoogste kwaliteit in zorg blijven leveren. De combinatie van onderzoek en patiëntenzorg op het gebied van de infectieziekten zal mede door jullie worden uitgebouwd, en in dit verband noem ik de inzet en steun van Leo Visser, Frank Kroon, Jan van 't Wout, Sandra Arend, Peter Veldkamp, Emile Schipper en Ted Koster, en -last but not least- Harry Guiot. Hopelijk beleven jullie net zoveel plezier hierin als ik de afgelopen jaren.

Waarde Mattie en Thompson, beste Herman en Jan,

De soms wel lange discussies, en niet alleen over pathogenen, maar altijd boeiend en humoristisch, zal ik niet licht vergeten. Zoals Herman het eens typeerde: 'There is more between heaven and earth than endocarditis, Doctor Thompson'.

Dames en Heren medewerkers van het laboratorium, postdocs en promovendi,

Ik waardeer jullie grote steun en loyaliteit bij de soms ingrijpende veranderingen in de onderzoekslijnen, die het afgelopen jaar zijn doorgevoerd. Het vooruitzicht om met jullie verder samen te werken aan het infectieziekteonderzoek is mij een voorrecht.

Dames en Heren studenten,

Het motto op de Leidse faculteitszegel uit 1670, om door het evenwichtig gebruik van 'Experientia et Ratione', ervaring én rede, vertrouwd te geraken in de geneeskunde en de wetenschap is nog altijd even actueel. Het is mede aan u om de vele uitdagingen op deze gebieden, ook de infectieziekten, aan te pakken.

Beste Nettie, Liesbeth en Emmy,

Jullie dagelijkse opgeruimdheid en efficiency zijn onontbeerlijk. Liesbeth, houdt de zaken scherp in het oog met mijn ex-leesbril! En Nettie, jouw voortdurende inzet voor en loyaliteit aan de afdeling is spreekwoordelijk.

Beste Lyanne,

Jij hoort eigenlijk ook tot ons gezin en zonder jou zouden we heel wat minder uren aan ons werk kunnen besteden. Je niet-aflatende zorg voor onze kinderen en de warmte waarmee jij en John hen steeds omringen en koesteren, is van grote betekenis voor ons.

Mijn ouders en familie,

Ik ben dankbaar, dat jullie beide deze dag meemaken, al kan mijn vader hier vandaag helaas niet aanwezig zijn. Jullie toewijding vervult mij met trots en dankbaarheid en

het analytisch en relativerend denken dat ik heb meegekregen, komt me iedere dag weer van pas. Ook mijn schoonmoeder wil ik bedanken voor de liefdevolle zorgen voor de kinderen, welke mijn studieverblijf in Amerika mogelijk én zo plezierig maakte.

Lieve Susanne, Alexandra en Christiaan,

Jullie zijn de essentie van mijn bestaan, en zonder jullie steun, kon dit allemaal niet zo zijn. Alexandra, jij bent mijn prinsesje uit Wonderland. En, Christiaan. Vandaag ben ik éindelijk gestegen naar de top van jouw waarderingsschaal. Vandaag ben ik namelijk gelijk geworden aan professor Oak van de Pokémons!

Zeer gewaardeerde toehoorders, ik dank u allen voor uw belangstelling.
Ik heb gezegd.

Literatuur

- Per Bak. How nature works. The science of self-organized criticality. Oxford University Press. 1997.
- Arthur L. Bloomfield. A bibliography of internal medicine: communicable diseases. University of Chicago Press. Chicago. 1958.
- Andrew Cliff, Peter Haggett en Matthew Smallman-Raynor. Deciphering global epidemics. Analytical approaches to the disease records of world cities, 1888-1912. Cambridge Studies in Historical Geography. Cambridge University Press. 1998.
- Thomas M. Daniel. Captain of death: the story of tuberculosis. University of Rochester Press. Rochester. 1997.
- Rob DeSalle, Editor. Epidemic! The world of infectious disease. The New Press. New York. 1999.
- René en Jean Dubos. The white plague. Tuberculosis, man and society. Rutgers University Press. New Brunswick, New Jersey. 1952.
- René Dubos. Mirage of health. Utopias, progress and biological change. Rutgers University Press. New Brunswick, New Jersey. 1957.
- Elborg Forster's: Patrice Debré. Louis Pasteur. John Hopkins University Press. Baltimore. 1994.
- David R. Harper en Andrea S. Meyer. Of mice, men and microbes. Hantavirus. Academic Press. London. 1999.
- John N. Hays. The burden of disease. Epidemics and human response in western history. Rutgers University Press. New Brunswick, New Jersey. 1998.
- Marshall Marinker en Michael Peckham, Editors. Clinical futures. Logan Publishing Corp. 1998.
- David Weatherall. Science and the quiet art. Medical research & patient care. Oxford University Press. 1995.
- Hans Zinsser. Rats, lice and history. A chronicle of pestilence and plagues. Black Dog & Leventhal Publishers. New York. 1935.

